

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01805091.3

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100400103C

[22] 申请日 2001.2.16 [21] 申请号 01805091.3

[30] 优先权

[32] 2000.2.18 [33] GB [31] 0003932.1

[86] 国际申请 PCT/EP2001/001744 2001.2.16

[87] 国际公布 WO2001/060345 英 2001.8.23

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.15

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 N·S·赖德 F·K·迈尔

[56] 参考文献

CN1162259A 1997.10.15

EP0427680A 1991.5.15

EP0515310A 1992.11.25

WO9917760A 1999.4.15

审查员 黄轶洁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

药用组合物

[57] 摘要

本发明提供鲨烯环氧酶抑制剂如特比萘芬和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂如 33-表氯, 33-脱氧子囊霉素的协同组合, 其尤其用于治疗涉及真菌或可疑真菌感染的疾病, 以及在(例如皮肤的)真菌或可疑真菌集群造成影响的疾病中, 如遗传性过敏性皮炎和脂溢性皮炎中, 或在真菌出现抗性的情况下用于免疫调节或免疫抑制。

1. 一种用于治疗白色念珠菌 (*Candida albicans*) 或犬小孢霉 (*Microsporium canis*) 感染的药物组合物, 其包含与 33-表氯,33-脱氧子囊霉素组合或联合的特比萘芬, 以及至少一种药用稀释剂或载体。

2. 根据权利要求 1 的组合物的用途, 用于制备治疗白色念珠菌或犬小孢霉感染的药物。

3. 制备根据权利要求 1 的组合物的方法, 包括混合特比萘芬和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素, 并与至少一种药用稀释剂或载体组合或联合。

4. 具有多个部件的试剂盒, 其包含以独立的单位剂量形式存在的特比萘芬和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素, 以及使用说明。

药用组合物

本发明涉及药用组合物，它尤其用于抗真菌感染。

本发明涉及一种包含与大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂组合的鲨烯环氧酶抑制剂的药用组合物。

尽管众所周知，多种大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂都具有抗真菌活性，且一些这样的大环内酯甚至首先作为抗真菌剂而在文献中公开，例如子囊霉素和雷帕霉素，但通常认为它们的抗真菌活性和它们的免疫调节特性在很大程度上是一致的，而且不知道共同模式，这些化合物的结构和作用机制的相似性是在其最初分离后相当长的时间才得以发现的。特别是，尽管大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂具有抗真菌常规，但已有文献中并无关于其增强鲨烯环氧酶抑制剂抗真菌活性的作用的显著报道，也无同时包含这两类药物的协同药用组合物的报道。

现在令人惊讶地发现，当将鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂组合使用时，它们协同作用，产生加强的药理学活性，以致当以各自大大低于有效剂量的剂量使用这两种药物共给药时，观察到有效的有益活性，尤其是抗真菌活性。而且，对于不同于鲨烯环氧酶抑制剂类的抗真菌剂，尤其象氮杂茂环 14 α -甲基脱甲基酶抑制剂，它们与大环内酯类象氟康唑并无明显的正的相互作用；或者相互作用程度小得多或者甚至是拮抗作用。

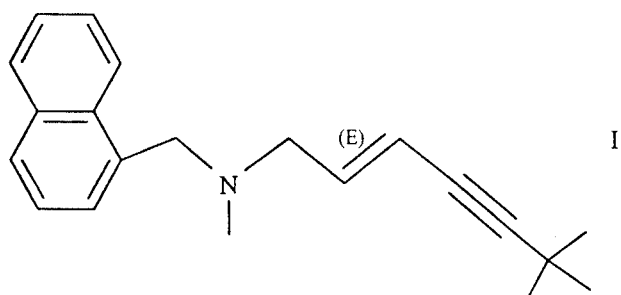
因此，本发明涉及包含与大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂联合或组合的鲨烯环氧酶抑制剂的新药用组合物，下文简称为“本发明组合物”。

大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂在这里应理解为具有包括内酯或内酰胺部分在内的大环化合物结构的 T-细胞免疫调节剂或 T 细胞免

疫抑制剂。虽然它优选具有至少一些 T-细胞免疫调节或免疫抑制活性，但它也可以同时或主要地展示出其它药理学特性，例如抗炎症活性。

本发明组合物可适用于全身，例如口服或静脉内使用，或者局部使用，优选局部使用。它们对掺入其中的特定活性药剂的已知适应症有作用。它们尤其适用于涉及真菌或可疑真菌感染的疾病，例如由酵母如念珠菌属 (*Candida*) 或鳞斑霉属 (*Malassezia*) (糠疹癣菌属 (*Pityrosporum*)) 的种或皮肤丝状真菌如小孢霉属 (*Microsporum*) 的种引起的疾病，或适用于 (如皮肤的) 真菌或可疑真菌集群造成影响的疾病 (任选地伴随有炎症成份或炎症并发症)，如遗传性过敏性皮炎和脂溢性皮炎，或适用于真菌出现抗性的情况。

适宜的鲨烯环氧酶抑制剂的例子有硫代氨基甲酸盐抗真菌剂如托萘酯或托西拉酯，或者芳基或杂芳基甲胺抗真菌剂，优选地是烯丙基或苯甲基胺类抗真菌剂，例如在 GB 1'579'879, EP 896, EP 24587, GB 2'116'171, GB 2'185'980, EP 164697, EP 221781 和 EP 421302 中所描述的。特别是萘替芬 (*Exoderil*^R) 或布替萘芬 (*Mentax*^R)，优选地特比萘芬 (*Lamisil*^R)，即式 I 的 (E)-N-甲基-N-(1-萘甲基)-6,6-二甲基庚-2-烯-4-胺，



其呈游离或盐形式，特别是在 EP 24587 的实施例 16 中公开的盐酸加成盐形式。

适宜的大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的例子有结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化激酶调节剂或抑制剂，特别是子囊霉素或雷帕霉素。优选地是子囊霉素。尽管大环内酯优选具有至少一些钙调磷酸酶或有丝分裂原活化激酶调节或抑制活性，但它也可以同时或主要地表现出另外的药理学特性，如抗炎症活性。其优选是一种如子

囊霉素的化合物，它和同类结构的其它成员相比具有相当长的作用活性，例如它是被缓慢代谢降解为无活性产物的。

子囊霉素或雷帕霉素应理解为就指子囊霉素或雷帕霉素或它们的衍生物。衍生物应理解为亲本化合物的拮抗剂、激动剂或相似物，它们保留亲本化合物的基本结构并调整了亲本化合物的至少一种生物学特性，如免疫学特性。

适宜的子囊霉素例如有在 EP 184162, EP 315978, EP 323042, EP 423714, EP 427680, EP 465426, EP 474126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484936, EP 523088, EP 532089, EP 569337, EP 626385, WO 93/5059 和 WO 97/8182 中所描述的；

特别是：

- 子囊霉素；
- 他克莫司 (FK506; Prograf^R)；
- 咪唑甲氧基子囊霉素 (WO 97/8182 中实施例 1 和式 I 化合物)；
- 32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素 (L-732531) (移植 (Transplantation) 65 [1998] 10-18, 18-26, 11 页, 图 1; 和
- (32-脱氧,32-表-N1-四唑基)子囊霉素 (ABT-281) (皮肤学研究杂志 (J.Invest.Dermatol.) 12 [1999] 729-738, 730 页, 图 1) ;

优选地：

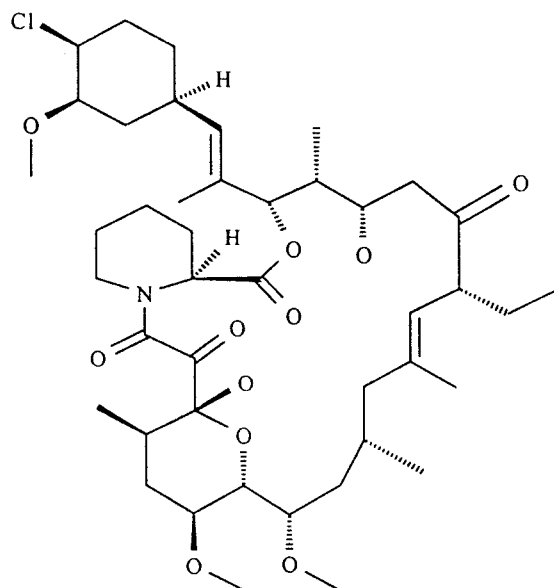
- {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环 [22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮 (EP 626385 中实施例 8),

下文中称之为“5,6-脱氢子囊霉素”；

- {1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧环己基)-1-甲乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂三环 [18.6.1.0(1,22)]二十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮 (EP 569337 中实施例 6d 和 71),

下文中称之为“ASD 732”；和

- 式 I 的吡美莫司 (pimecrolimus) (INN 推荐的) (ASM981; ElidelTM), 即 {[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E, 21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氯-3-甲氧环己基)-1-甲烯基]-17-乙基-1,14-二羟基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-18-烯-2,3,10,16-四酮,



(EP 427680 中实施例 66a),

下文中称之为“33-表氯,33-脱氧子囊霉素”。

适宜的雷帕霉素例如有在 USP 3'929'992, WO 94/9010 和 USP 5'258'389 所描述的, 优选西罗莫司(雷帕霉素; Rapamune^R) 和 everolimus (RAD001; Certican^R)。

特别优选的本发明组合物包含芳基甲胺抗真菌剂与子囊霉素的组合, 尤其是特比萘芬与 33-表氯,33-脱氧子囊霉素的组合。

优选地用于治疗涉及炎症的疾病的本发明组合物中的一个或两个成分都具有一定程度的固有抗炎能力, 如萘替芬或特比萘芬组合 33-表氯,33-脱氧子囊霉素。

这里所述的“治疗”包括预防, 也即预防性和医治性治疗。

协同作用的计算见下文中实施例 1 所述或见于 Berenbaum, 免疫学临床与实验 (Clin.exp.Immunol.) 28 (1977) 1, 它利用相互作用项去校正

两种药物间机制的不同,如 Chou 等人,移植方法(Transpl.Proc.) 26 (1994) 3043 所述。协同作用指数计算如下:

$$\frac{A \text{ 的剂量}}{A_E} + \frac{B \text{ 的剂量}}{B_E} + \frac{(A \text{ 的剂量}) \times (B \text{ 的剂量})}{A_E \times B_E}$$

其中化合物 A 和化合物 B 的剂量代表组合应用时它们的剂量, A_E 和 B_E 是分别利用 A 和 B 达到相同效果所必需的分别的剂量。如果结果小于 1, 它们协同作用; 如果结果等于 1, 效果是加性的; 如果结果大于 1, 那么 A 和 B 是拮抗的。通过绘制 A 的剂量/ A_E 相对 B 的剂量/ B_E 的等热辐射测量图(isobologram), 可确定得到最大协同作用的组合。用沿此等热辐射测量图在协同量处(尤其是在或近最大协同点的位置)这两种组成成份的重量比表示的协同比例, 然后可用于确定含有最佳协同比例的这两种化合物的制剂。

本发明也提供以协同有效剂量, 共施用鲨烯环氧酶抑制剂如特比萘芬和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂如 33-表氯, 33-脱氧子囊霉素或 5,6-脱氢子囊霉素的产品和方法, 例如:

- 治疗或预防涉及真菌或可疑真菌感染的疾病的方法, 或在真菌或可疑真菌菌群造成影响的疾病中、或在真菌出现抗性的情况下进行免疫调节或免疫抑制的方法, 此方法包含给患有或有危险患有此感染或疾病的对象施用协同有效量的本发明组合物;

- 制造用于和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂以协同有效量共给药的药剂时鲨烯环氧酶抑制剂的用途;

- 制造用于和鲨烯环氧酶抑制剂以协同有效量共给药的药剂时大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的用途;

- 具有多个部件的试剂盒, 其包含以独立的单位剂量形式存在的鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂, 优选地其中的单位剂量形式适合于以协同有效量施用成份化合物, 以及使用说明, 和任选地利于成分化合物给药的其它手段, 如标签和图表;

- 制造用于便利与大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂共给药的

药用试剂盒时鲨烯环氧酶抑制剂的用途；

- 制造用于便利与鲨烯环氧酶抑制剂共给药的药用试剂盒时大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的用途；

- 为了同时、单独或有序地使用，优选地以协同有效量，例如用于治疗或预防真菌感染，或在真菌或可疑真菌集群造成影响情况下用于免疫调节或免疫抑制，作为组合药物制剂的鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂；

- 一种药用组合物，其包含鲨烯环氧酶抑制剂与大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的组合或联合（例如以协同有效量），以及至少一种药用稀释剂或载体，其用于例如治疗或预防真菌感染，或在真菌或可疑真菌集群造成影响的疾病中或在真菌出现抗性的情况下用于免疫调节或免疫抑制；和

- 一种制备本发明组合物的方法，包括混合鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂，并组合或联合至少一种药用稀释剂或载体。

“协同有效量”是指分别均低于其各自对于相应适应症的有效剂量，但在共给药时，例如以协同比例（参见以上计算）共给药时具有药物活性的鲨烯环氧酶抑制剂的量和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的量。此外，“协同有效剂量”还可以指使用鲨烯环氧酶抑制剂和使用大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的量分别等于它们各自对于相应适应症的有效剂量，但产生比加和更大的效果。

这里鲨烯环氧酶抑制剂的摩尔量从粗略地等于到显著地大于大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的量，优选地是后者的两倍或更多。这样从重量上鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的协同比例适当地在大约 1:10 到大约 50:1，优选地从大约 1:5 到大约 20:1，最优选地从大约 1:1 到大约 15:1，例如大约 12:1。

本发明组合物可以自由组合地给药，或可以将这些药物配制成固定的组合，这样可以极大地方便患者。

化合物的绝对剂量依多种因素而不同，比如不同个体、给药途径、希望的持续时间、活性物质释放速度和所治疗疾病的性质和严重性等。例如，需要的活性物质的量和它的释放速度可以基于已知的体外和体内技术来确定，这些技术可测定出在血浆中某一活性物质的浓度多长时间维持在治疗效果可接受的水平上。

例如，在预防和治疗真菌或可疑真菌所致感染时，适当地给药的起始剂量为维持剂量的约 2 到 3 倍，接着一至二周的日常剂量也约为维持剂量的 2 到 3 倍，随后按照每周约 5 % 的速率使剂量递减直至降到维持剂量。通常地，治疗或预防人等大型动物的真菌类疾病时，口服给药的特比萘芬和 33-表氟,33-脱氧子囊霉素的协同有效量为特比萘芬最高至约 50 毫克/千克/天，如从约 0.25 毫克/千克/天到约 50 毫克/千克/天，优选地约 2.5 毫克/千克/天，按上文所述协同比例进行组合或共给药的 33-表氟,33-脱氧子囊霉素的量为最高至 2 毫克/千克/天，如从约 0.01 毫克/千克/天到约 2 毫克/千克/天，优选地约 0.5 毫克/千克/天。这样，对口服共施用这些化合物来说合适的单位剂量可以包括特比萘芬从约 10 毫克到约 3000 毫克，优选地从约 50 到约 500 毫克；33-表氟,33-脱氧子囊霉素从约 0.5 毫克到约 100 毫克，优选地从约 3 到约 30 毫克。优选地口服日常剂量作单次服用，但也可分为每天两、三或四个剂量来完成。对静脉内给药而言，有效剂量比口服给药所需的要低，例如约口服剂量的 1/5。

“共给药”是指将本发明组合物的各组分一起或基本上同时，例如在十五分钟或更少的时间内，在相同的载体中或在不同的载体中给药，以致例如口服时，两种化合物同时存在于胃肠道中。优选地，各化合物以固定的组合施用。

本发明组合物包括适合任何常规途径给药的组合物，尤其是适合采取以如口服溶液、片剂或胶囊的形式从消化道例如口服给药；或以如注射液、混悬剂的形式经肠道外给药；或局部给药的组合物，所述局部给药的例子有为治疗皮肤或粘膜的真菌感染而以皮肤乳膏、软膏、滴耳液、摩丝、香波、溶液、洗剂、凝胶、乳胶剂或相似制剂的形式局部用药，例如每种组

分具有从约 0.1 % 到约 2 % 的重量比浓度, 特别是与渗透增强剂组合或联合; 以及以如眼膏、胶体或滴眼液制剂形式用于眼; 以如吸入组合物的形式治疗肺和呼吸道的真菌或可疑真菌感染; 以如阴道片剂的形式应用于粘膜。

本发明组合物适合制成乳剂、微乳(microemulsion)、预浓缩乳剂、预浓缩微乳或固态分散体, 特别是油包水型预浓缩微乳或水包油型微乳, 其中以协同比例包含鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。

本发明组合物可以用常规方法制备, 例如混合鲨烯环氧酶抑制剂和大环内酯 T-细胞免疫调节剂或免疫抑制剂, 并与至少一种药用稀释剂或载体组合或联合。

活性物质成分可以以游离形式或适当地药学上可接受的盐形式存在。

以下实施例用于举例阐明本发明。所有温度均为摄氏度。所有化合物均为游离态, 即中性或碱性形式, 特殊说明的除外。以下是文中所用简写:

BSA=牛血清白蛋白

cfu=菌落形成单位

FKBP12=FK 结合蛋白 12

MIC=最小抑制浓度

MOPS=3-(N-吗啉)丙烷磺酸

实施例 1:

酵母(念珠菌属)中的协同作用

药物组合使用研究在念珠菌属物种中进行, 采用 NCCLS 标准测试法(临床实验室标准国家委员会(National Committee for Clinical Laboratory Standards) [1995], 酵母的肉汤培养基稀释抗真菌剂敏感性测试参考方法(暂行标准 M27-T, NCCL, Villanova, 宾西法尼亚, 美国), 对该方法修改如下: 测定利用 RPMI 1640 培养基, 其中无 NaHCO_3 而含 pH 7.0 的 MOPS 缓冲的 L-谷氨酸, 37°C 进行。以 2.5×10^3 cfu/ml 接种, 孵育 48

小时。MIC 定义为引起 80 % 真菌生长抑制的最低药物浓度。

参考测试化合物(特比萘芬或氟康唑)在不存在或存在 1, 2, 4 和 8 微克/微升另一测试药物的情况下, 在整个浓度范围内进行测试。

药物间相互作用关系通过计算抑制浓度指数分数(FICI)加以分析, FICI 定义如下:

$$FICI = [(组合使用时化合物 A 的 MIC) / 化合物 A 的 MIC] + [(组合使用时化合物 B 的 MIC) / 化合物 B 的 MIC]$$

就两种药物的相互关系对 FICI 解释如下:

FICI = 0.5: 协同; $0.5 < FICI = 1$: 加和; $1 < FICI = 2$: 无作用;

$2 < FICI$: 拮抗; (以实践用语来讲, 这样定义的协同意味着当组合应用时, 两种药物的 MIC 降低了至少两个稀释级别)。

四种测试化合物33-表氯,33-脱氧子囊霉素、5,6-脱氢子囊霉素、子囊霉素和他克莫司影响特比萘芬和氟康唑的抗真菌活性的能力在对两种药物都敏感的白色念珠菌 (*Candida albicans*) 分离菌中, 和对特比萘芬有抗性而对氟康唑微弱敏感的一种克鲁斯念珠菌 (*Candida krusei*) 分离菌中进行。各测试化合物单独使用都对这两个菌株完全没有作用。下表总结所得到的相互作用模式:

表 1
念珠菌属酵母中大环内酯33-表氯,33-脱氧子囊霉素与
特比萘芬或氟康唑的相互作用

化合物	与特比萘芬 ^a 相互作用		与氟康唑 ^a 相互作用	
	白色念珠菌	克鲁斯念珠菌	白色念珠菌	克鲁斯念珠菌
33-表氯,33-脱氧子囊霉素	+	-	-	-
5,6-脱氢子囊霉素	+	-	-	-
子囊霉素	+	(*)	-	-
他克莫司	+	(*)	-	-

^a 符号表示本实施例中描述的 FICI 值的解释, 其意义为: (*: 协同; +: 加成; -: 无影

响/拮抗)

当以特比萘芬为参考化合物时,所有四个测试化合物都显示出对抗白色念珠菌的有力相互作用,而子囊霉素和他克莫司显示出与特比萘芬共同使用对抗克鲁斯念珠菌有极大的协同作用,33-表氯,33-脱氧子囊霉素和5,6-脱氢子囊菌素也表现出强的正效果。而氟康唑则显出不同的模式,它显示出没有有效的协同,而且在许多情况下表现出拮抗。

实施例 1a:

皮肤真菌 (犬小孢霉) 中的协同作用

对皮肤真菌的最小抑制浓度(MIC)的确定是利用修改的 NCCLS 微量稀释程序 M38-P 在 96 孔板上进行的 (临床实验室标准国家委员会, 形成孢子生孢子的丝状真菌的肉汤培养基稀释抗真菌剂敏感性测试参考方法; NCCLS 文件 M38-P; NCCLS, Wayne, 宾西法尼亚, 美国[1998], 详见 H.A. Norris 等人, 美国皮肤病学会杂志 (J.Am.Acad.Dermatol), 40 [1999] S9-S13)。MIC 定义为引起 80 % 真菌生长抑制的最低药物浓度。

药物组合使用研究根据上述测试法以类似西洋跳棋盘的设计进行,从而提供了两种药物在需要浓度范围内各种可能的剂量组合矩阵。矩阵结构由用于此测定的微量滴定板提供。特比萘芬的稀释系列安排在Y轴(即列)而与之相配的药物在X轴(即行)上。在每一行上,1号孔为无菌对照,2号孔只含盐酸特比萘芬,3到11号孔含有相配药物 33-表氯,33-脱氧子囊霉素的系列稀释物,12号孔含有生长对照。每一列, A 孔仅包含相配药物,从B 孔到H孔包含盐酸特比萘芬的系列稀释物。

两种药物间相互作用的性质通过计算抑制浓度指数分数(FICI)定量确定, FICI 利用下式计算:

$$FICI = [(组合使用时化合物 A 的 MIC) / 化合物 A 的 MIC] + [(组合使用时化合物 B 的 MIC) / 化合物 B 的 MIC]$$

FICI 的解释如下:

≤ 0.5 :	协同;
> 0.5 但 ≤ 1:	加和;
> 1 但 ≤ 2:	无作用;

> 2: 拮抗。

实际上，以这种方法计算出的协同等于当组合应用时，每种药物的 MIC 降低了至少两个稀释级别。

利用犬小孢霉(NFI 5167株系)得到的结果如表2所示：

表 2
皮肤真菌犬小孢霉中大环内酯33-表氯,33-脱氧子囊霉素与
盐酸特比萘芬的相互作用

单一药品的 MIC		组合使用的 MIC		FICI	解释
特比萘芬	相配药物	特比萘芬	相配药物		
0.031	64	0.001	16.000	0.28	协同

实施例 2: 片剂

固态分散体形式的颗粒状盐酸特比萘芬和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素的口服片剂是按常规方法制备的，以 600 毫克为剂量，包含以下各成分：

成分	含量 (毫克)
33-表氯,33-脱氧子囊霉素	20.0
盐酸特比萘芬	281.25 (相当于 250 毫克游离碱)
二氧化硅胶体 (Aerosil 200)	1.95
微晶纤维素	48.30
羧甲基淀粉钠	35.10
羟丙甲基纤维素 3 cps	81.70
泊洛沙姆 188	10.00
无水乳糖	67.50
聚乙烯聚吡咯烷酮	50.00
硬脂酸镁	4.20
总共	600.00

实施例 3: 乳膏

用常规方法利用 33-表氯,33-脱氧子囊霉素制备含有溶解的特比萘芬碱

的乳膏，两种药物的浓度均为 1 % w/w，包含如下成分：

成分	含量 (克)
33-表氯,33-脱氧子囊霉素	1.00
特比萘芬碱	1.00
中等链长甘油三酯	15.00
油醇	10.00
鲸蜡基硬脂基硫酸钠	1.00
十六烷醇	4.00
十八烷醇	4.00
硬脂酸甘油酯	2.00
苜醇	1.00
丙二醇	5.00
柠檬酸	0.05
氢氧化钠	0.02
水	55.93
总共	100.00

实施例 4: 软膏

含有悬浮形式的盐酸特比萘芬和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素的软膏的制备采取常规方法，浓度均为 1 % w/w，包含如下组分：

成分	含量 (克)
33-表氯,33-脱氧子囊霉素	1.00
盐酸特比萘芬	1.125
矿物油	45.00
矿脂	42.875
微晶蜡	10.00
总共	100.00

实施例 5: 阴道片剂

含有颗粒状盐酸特比萘芬和 33-表氟,33-脱氧子囊霉素的阴道用片剂的制备采取常规方法, 剂量为 1600 毫克, 包含如下成分:

成分	含量 (毫克)
33-表氟,33-脱氧子囊霉素	20.0
盐酸特比萘芬	281.25 (相当于 250 毫克游离碱)
乳糖一水化物	1004.75
羟甲基淀粉钠	96.00
羟丙甲基纤维素 3 cps	54.00
玉米淀粉	112.0
硬脂酸镁	<u>32.00</u>
总共	1600.00

实施例 2 到 5 中的特比萘芬可替换为等摩尔量的托萘酯, 托西拉酯, 萘替芬或布替萘芬。

实施例 2 到 5 中的 33-表氟,33-脱氧子囊霉素可替换为等摩尔量的子囊霉素, 他克莫司, 咪唑甲氧基子囊霉素, 32-O-(1-羟乙基咪唑-5-基)子囊霉素, (32-脱氧,32-表-N1-四唑基)子囊霉素, 5,6-脱氢子囊霉素, ASD 732, 西罗莫司或 everolimus。